DOL - Dor On Line
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Universidade de Brasília - Campus de Ceilândia

ISSN: 2446-6670

Edição de Junho de 2020
Ano 20 - Número 239

Ficha Catalográfica

DOL - Revista Dor Online/Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. – v. 6, n. 7 (Junho/Julho de 2020) -

Mensal
Publicação online: <http://www.dol.inf.br/Index.html>
ISSN 2446-6670

1. Ciências da Saúde; 2 - Dor.

DOL – Dor OnLine

EDIÇÃO 239

Chamada da Edição

Caros leitores, esta edição do boletim Dor On Line traz um editorial e um alerta que falam sobre um importante desdobramento da Pandemia de SARS-Cov-2 de 2020, a telemedicina como alternativa de atendimento de saúde não-presencial e o gerenciamento de dores crônicas. Na seção de Divulgação Científica temos também alertas sobre terapia laser para a dor, o uso de opioides em idosos e o efeito analgésico de palavrões. Na nossa seção de Ciência e Tecnologia temos alertas sobre polimorfismo genético e dor neuropática, a participação de receptores P2RX-3 na dor da endometriose, o envolvimento da proteína Pl16 na dor neuropática, a microbiota intestinal e a dor articular e o uso do celecoxib para enxaqueca. Boa leitura!

Editorial do mês:

As vantagens e limitações da telemedicina para o manejo da dor crônica

Leticia Santos Almeida*, Cristiane Flora Villarreal**

A pandemia da COVID-19 provocou uma mudança abrupta nos sistemas de saúde de todo o mundo. Recursos humanos, materiais e financeiros desses sistemas foram realocados para o tratamento de pacientes infectados pelo novo coronavírus, e também para prevenção e proteção da equipe de saúde e outros pacientes. Pacientes, incluindo os acometidos por condições dolorosas crônicas, são aconselhados a se manterem em casa, para respeitar o distanciamento social e só procurarem o serviço médico em caso de urgência. A recuperação espontânea, em casos de dor crônica, é rara e os pacientes que esperam por tratamento da dor, normalmente, reportam dor severa que interfere com a habilidade de realizar tarefas do dia-a-dia. A falta de acesso a profissionais de saúde pode levar ao inadequado tratamento da dor, que pode ter consequências graves como a automedicação, o abuso e até mesmo a dependência de opioides, o que por si só, já é uma epidemia crescente. Além disso, pacientes com dor crônica têm maiores chances de desenvolver distúrbios do sono e psiquiátricos, como depressão e ansiedade. Esse panorama tem impulsionado a utilização crescente da telemedicina nos atendimentos de profissionais especializados no tratamento da dor.

Antes da explosão da pandemia pelo novo coronavírus, a abordagem de telemedicina, que se refere ao uso de tecnologias para a obtenção de assistência médica à distância, já estava sendo utilizada por pacientes com dor crônica como uma alternativa economicamente viável para o tratamento e manutenção do tratamento dessa condição. A dor crônica possui natureza multifatorial, requerendo acompanhamento por diferentes tipos de especialistas, o que torna seu manejo complexo e de alto custo. Nesse sentido, a telemedicina é uma aliada potencial para o controle da dor crônica, reduzindo custos, deslocamentos e o tempo dispendido no tratamento. A telemedicina, incluindo

consultas por telefone, mensagens informativas e vídeo-chamada, é difundida pelo mundo desenvolvido como uma forma de mimetizar consultas tradicionais. Estados Unidos e Europa possuem sistemas online que permitem que pacientes com dor recebam atendimento à distância. Nesses sistemas, os profissionais de saúde podem revisar prontuários, avaliar a conduta terapêutica e conduzir sua consulta virtualmente. Por meio de chamadas de vídeo é possível avaliar a aparência e movimento do paciente, e até mesmo conduzir um autoexame guiado. A perspectiva de ampliar gradualmente o uso dessa abordagem para pacientes com dor crônica em países em desenvolvimento, incluindo o Brasil, é favorável, considerando que o atendimento por via remota, pode lançar mão de tecnologias bem difundidas e de baixo custo, como a utilização de smartphones.

Por outro lado, estudos que avaliam as plataformas de telemedicina enfatizam que a prática da saúde digital ainda precisa superar algumas limitações. Uma das principais é a falta de conhecimento técnico dos pacientes para acessar essas plataformas, uma vez que boa parte de pacientes com dor crônica são idosos. Pacientes com diferentes tipos de deficiência também encontram dificuldade de acesso. Outro ponto é a capacitação dos profissionais que irão prestar o serviço online, já que as carreiras em saúde, até então, são praticadas presencialmente. Uma limitação ainda mais relevante é o estabelecimento, cultivo e manutenção do vínculo terapêutico entre o profissional e o paciente, que se torna mais difícil no mundo virtual. Quando esse vínculo é bem estabelecido, nota-se maior adesão do paciente ao tratamento e menores taxas de desistência. A população brasileira possui barreiras ainda mais fundamentais a serem ultrapassadas para que tenha acesso à telemedicina. O acesso à internet ainda é majoritário nas classes mais altas, e apenas 57% dos brasileiros nas classes D e E possuem

esse serviço. Boa parte da população de classes mais baixas que possui acesso à internet, é denominada “analfabetos digitais”, ou seja, não possuem autonomia, conhecimento ou desempenho efetivo no manuseio de ferramentas digitais. O custo de se implementar o serviço de telemedicina e treinar profissionais para essa nova realidade nos hospitais brasileiros é outro ponto crucial, uma vez que o sistema de saúde possui uma tabela de valores defasada, fator que leva a um sub-financiamento significativo do SUS.

A pandemia por coronavírus gerou uma mudança brusca no cenário mundial. A principal ferramenta para a contenção do vírus é o distanciamento social, medida que tem por objetivo evitar aglomerações, entretanto, limita o acesso de pacientes com dor crônica a profissionais especializados. A saída que os países de primeiro mundo encontraram foi a adequação do tratamento por via remota, que já vem demonstrando resultados positivos, embora apresente inúmeras limitações que vão desde dificuldades de acesso e capacitação até o comprometimento do vínculo de confiança médico-paciente. O panorama nos países em desenvolvimento, como o Brasil, é agravado pela desigualdade social, considerando que a revolução digital chega a passos curtos à população mais carente desses países. Dessa forma, a telemedicina ainda está longe de ser uma realidade na prática clínica em países mais pobres. O atual contexto de crise econômica e tecnológica, acentuado pela pandemia, torna ainda mais distante a utilização massiva da assistência médica à distância no Brasil. Dessa forma, embora a telemedicina possa ser considerada uma abordagem com potencial contribuição para o controle da dor crônica, no atual contexto, seu impacto em países em desenvolvimento é ainda limitado.

Referência:

1. Cohen SP, Baber ZB, Buvanendran A, et al. Pain Management Best Practices from Multispecialty Organizations during the COVID-19 Pandemic and Public Health Crises [published online ahead of print, 2020 Apr 7]. Pain Med. 2020;pnaa127. doi:10.1093/pm/pnaa127
2. Eccleston C, Blyth FM, Dear BF, et al. Managing patients with chronic pain during the COVID-19 outbreak: considerations for the rapid introduction of remotely supported (eHealth) pain management services. Pain. 2020;161(5):889-893. doi:10.1097/j.pain.0000000000001885
3. Webster F, Connoy L, Sud A, Pinto AD e Katz J. Grappling with Chronic Pain and Poverty during the COVID-19 Pandemic. Canadian Journal of Pain. 2020, doi:10.1080/24740527.2020.1766855
4. Kruse C, Betancourt J, Ortiz S, Valdes Luna SM, Bamrah IK, Segovia N. Barriers to the Use of Mobile Health in Improving Health Outcomes in Developing Countries: Systematic Review. J Med Internet Res. 2019;21(10):e13263. Published 2019 Oct 9. doi:10.2196/13263

---

* Equipe da Universidade Federal da Bahia

** Professora Associada de Farmacologia da Faculdade de Farmácia - Universidade Federal da Bahia

1. COVID-19 e o desafio da telessaúde

Como tratar a dor em tempos de pandemia?

A pandemia da COVID- 19 levou à mudança repentina dos centros de saúde em todo o mundo. A assistência em Saúde antes universal, agora se concentra no manejo dos infectados e nos casos emergenciais. O desvio dos recursos planejado, como cancelamento de cirurgias, e o não planejado, como falta de medicamentos e colapso dos sistemas de saúde, impactam na vida de milhões de pessoas que sofrem com a dor crônica.

Essa inacessibilidade ao tratamento leva o paciente com dor ao maior risco de desenvolver depressão e pensamentos suicidas acarretando em aumento do índice de morbidade no mundo. Além disso, pessoas que sofrem com dor apresentam maior probabilidade de desenvolver a infecção por COVID-19, ademais os problemas posteriores causados pelo falta das terapias vivenciadas atualmente.

A fim de minimizar os dados e prover aos pacientes o tratamento, observa-se o crescimento do uso da telemedicina, que até então era conduzida de forma gradual, em nível de teste, debatendo-se suas barreiras e qualidades. Várias são as modalidades desta ferramenta, como por exemplo, a Ehealth que objetiva a pesquisa e estudos contando com literatura e vigilância em saúde. A mHealth que é caracterizada pelo uso de aplicativos de assistência em Saúde que os próprios pacientes usam em

seus dispositivos eletrônicos, e diversas outras medidas como realidade virtual e aumentada.

A fim de alcançar mais pessoas, busca-se primeiro o meio mais difundido e menos oneroso, o telefone. Por meio de mensagens, telefonemas ou videoconferência, pacientes e profissionais da saúde podem compartilhar experiências e dados que auxiliam no gerenciamento da dor. Sistemas como o PAINOUT da Europa já utilizam desta estratégia para avaliações e revisões de consulta possibilitando até mesmo a aplicação de autoexame aos pacientes, embora este possua suas limitações.

Algumas evidências já demonstram otimismo quanto à aplicação da telemedicina, como por exemplo, crianças e adolescentes relataram melhora da dor decorrente de artrite, doença falciforme e outras formas, por meio de terapias remotas ou aplicativos. Outros estudos revelam a diminuição da intensidade da dor e da angústia através da telessaúde. Ainda assim, este método deve ser visto com cautela, haja vista o crescimento desenfreado do desenvolvimento de softwares com qualidade e segurança questionáveis.

Embora promissora, esta técnica ainda possui pouca evidência na literatura acerca dos danos que podem ser provocados pela mesma. Além disso, a telemedicina enfrenta outro paradigma: a acessibilidade, principalmente a idosos e pessoas portadoras de deficiência. Estudos também demonstram que esta técnica é inferior quando comparada a consultas presenciais com o profissional de saúde.

Assim, conclui-se que a interrupção do tratamento da dor terá consequências futuras significativas à vida dos pacientes. A telessaúde pode auxiliar na prestação de

serviços em saúde e no manejo do estresse emocional desenvolvido em tempos de pandemia. Ao término desta crise, será possível visualizar melhor as informações colhidas nesta experiência como uma maneira de entender o que de fato funciona ou não.

Giovanna França Alves

Referência: Managing patients with chronic pain during the COVID-19 outbreak: considerations for the rapid introduction of remotely supported (eHealth) pain management services. Eccleston C, Blyth FM, Dear BF, Fisher EA, Keefe FJ, Lynch ME, Palermo TM, Reid MC, Williams ACC. Pain. 2020; 161(5):889-893.

a submetido em 13/05/2020 e aceito em 01/06/2020.

2. A massagem Thiele piora a dor em pacientes com síndrome da bexiga dolorosa não ulcerativa

Nem toda massagem é benéfica para dor

Utilizada para melhorar o desconforto ou dor causados durante o sexo, a massagem Thiele tem como principal objetivo o fortalecimento de músculos do assoalho pélvico e pode ser comparada às técnicas de pompoarismo. Pesquisadores egípcios investigaram recentemente o impacto da massagem Thiele como monoterapia em pacientes com síndrome da bexiga dolorosa não-ulcerativa.

Foram selecionadas 40 pacientes do sexo feminino que receberam a massagem inicialmente realizada por uma fisioterapeuta e, em seguida, receberam treinamento para autoaplicação. Na segunda etapa, as pacientes realizaram sessões autoadministradas em casa duas vezes por semana, sendo acompanhadas semanalmente para avaliações no consultório. Antes e depois do tratamento foram aplicados questionários quanto à intensidade da dor, sintomas de cistite e função sexual. Na última consulta de acompanhamento, as pacientes referiram mais dor, em relação aos níveis medidos antes das sessões de massagem, indicando piora do problema. Todos os domínios avaliados pioraram, exceto função sexual, que não foi alterada. Com

base nos resultados desse estudo, a massagem Thiele não parece ser boa opção terapêutica para a síndrome da bexiga dolorosa não-ulcerativa.

Gessica Sabrina Assis Silva

Referência: El-Hefnawy AS, Soliman HMM, Abd-Elbary SOM, Shereif WI. Long-standing nonulcerative bladder pain syndrome: Impact of Thiele massage on bladder and sexual domains. Low Urin Tract Symptoms. 2020;12(2):123-127. doi:10.1111/luts.12291

Alerta submetido em 29/05/2020 e aceito em 01/06/2020.

3. Uma luz na escuridão - a terapia a laser como um tratamento alternativo para a dor

Não é ficção científica! Entenda como uma terapia baseada em luz pode ser utilizada para o alívio de dores crônicas

É muito provável que você já tenha visto um dispositivo de laser; talvez você até mesmo tenha um em forma de chaveiro. O que muita gente não sabe é que esta tecnologia

tem várias aplicações além de fazer o seu gato correr em círculos enquanto destrói a casa. Alguns destes usos se tornaram bastante populares, como a depilação a laser e a remoção de tatuagens. Mas você sabia que a terapia a laser pode ajudar no controle da dor?

A terapia com laser de baixa potência, conhecida como fotobiomodulação, foi proposta em 1968 pelo médico húngaro Endre Mester. A fotobiomodulação pode ser útil na cicatrização de feridas, regeneração muscular e no tratamento da dor. Mas como isso é possível? Acredita-se que as células conseguem absorver a energia do laser por meio de moléculas especiais que podem interagir com a luz, denominadas cromóforos. O resultado é uma mudança no metabolismo da célula, que passa a produzir substâncias que são responsáveis pelos efeitos benéficos.

Um estudo realizado por pesquisadores do Brasil, Noruega e Suécia avaliou o efeito da fotobiomodulação em pacientes que sofriam de dor lombar crônica não específica. Metade dos participantes recebeu aplicações de laser na região lombar, enquanto os demais receberam uma aplicação falsa (grupo placebo). Aqueles que foram tratados com laser relataram menores níveis de dor em relação aos não tratados. O efeito analgésico foi associado à diminuição nos níveis plasmáticos de prostaglandina E2, uma das principais substâncias envolvidas na dor e que está elevada em pacientes com dor lombar não específica. Por ser um tratamento seguro e eficaz, é possível que no futuro a fotobiomodulação seja cada vez mais utilizada no tratamento da dor.

Pedro Santana Sales Lauria

Referência: Tomazoni SS, Costa LOP, Joensen J, et al. Photobiomodulation Therapy is Able to Modulate PGE2 Levels in Patients With Chronic Non-Specific Low Back Pain: A Randomized Placebo-Controlled Trial [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. Lasers Surg Med. 2020.

Alerta submetido em 29/05/2020 e aceito em 01/06/2020.

4. Compreendendo a prescrição de opioides

Uso de opioides e a dor em idosos

A dor crônica é classificada como uma dor com persistência superior a 3 meses, e sua incidência aumenta conforme a idade, chegando a 62% em pessoas com mais de 70 anos. Devido a isso, o uso de opioides vem aumentando para o alívio da dor. Entretanto seu uso ao longo do tempo se torna limitado e de alto risco, pois seu uso gera diversos efeitos colaterais e até riscos de vida. Isto se torna um problema mundial, já que atualmente enfrentamos um aumento global da população de idosos, sendo assim importante aprender mais sobre as tendências e padrões nos quais os opioides são atualmente prescritos para pacientes idosos de diferentes faixas etárias.

Devido a isso, o objetivo do grupo de pesquisa do Dr. van Dijk na Holanda foi compreender o aumento da prescrição de opioides a idosos e a diferença de resposta entre os diferentes pacientes. Para isso foram usados dados de pacientes entre 2005 a 2017, obtidos no banco de dados de atenção primária, já que pacientes com dor crônica são tratados por médicos do atendimento primário. Os pacientes foram separados em três faixas etárias (65-74, 75-84 e ≥85 anos) e depois de foram feitas análises descritivas para compreender a tendência das prescrições de opioides, a duração do uso e também os efeitos obtidos com o tratamento. No estudo foram avaliados mais de 280.000 pacientes.

O estudo deste grupo holandês demonstrou primeiramente que mais de 50% dos pacientes que tiveram prescrição de opioides eram do sexo feminino. Além disso, só em 2017 o uso de opioides foi de 32.287, mostrando um aumento em comparação aos outros anos. O aumento de idosos que receberam pelo menos uma prescrição para uso de opioides aumentou gradualmente de 2005 a 2017, sendo que quanto mais velho o paciente, maior a chance dele receber uma prescrição de uso de opioides, principalmente quando se tratava de opioides considerados fortes. Dentro deste grupo, em 40% dos pacientes o uso acabava se tornando crônico.

O trabalho conseguiu fazer uma correlação entre os tipos de dor e a prescrição de opioides, demonstrando que os opioides considerados fortes são prescritos principalmente quando se é diagnosticado dor musculoesquelética (os três principais diagnósticos específicos foram sintomas nas costas, lombalgia e síndrome das costas com dor irradiante). Entretanto, em segundo lugar de prescrição há diferença entre grupos mais novos e mais velhos de pacientes. Em grupos mais novos, a prescrição se dá quando há relação com a dor relacionada ao câncer; já para grupos mais velhos, o segundo lugar de prescrição de opioides está relacionado a diagnósticos menos específicos de dor. A prescrição de dois ou mais opioides é muito mais recorrente em grupos mais velhos de pacientes comparado aos mais novos, chegando a 70% dos pacientes com mais de 85 anos com prescrição de opioides fortes. Mais de 30% de todos os idosos usam opioides fortes cronicamente (mais de 3 meses). Entretanto de 2012 a 2017 houve uma redução da prescrição para pacientes com mais de 80 anos.

Em resumo, o trabalho demonstrou que as taxas de prescrição de opioides fortes aumentaram na última década, mas que existem diferenças entre as faixas etárias no que se

refere à prescrição de opioides. Além do aumento da frequência de prescrição de opioides com o aumento da idade, há também maior prescrição de opioides fortes e maior duração do tratamento em pacientes idosos, apesar dos maiores riscos de danos entre estes pacientes. Devido à alta prevalência de uso crônico, é importante monitorar o paciente durante todo o tratamento e avaliar criticamente o início e a continuação das prescrições de opioides.

Alexandre Gomes de Macedo Maganin

Referência: Weesie YM, Hek K, Schermer TRJ, Schellevis FG, Leufkens HGM, Rook EJ, van Dijk L. Use of Opioids Increases With Age in Older Adults: An Observational Study (2005-2017). Front Pharmacol. 2020; 11:648.

Alerta submetido em 10/06/2020 e aceito em 16/06/2020.

5. Maior tolerância à dor provocada pelo uso de palavrões

Efeitos de xingamentos e aspectos psicológicos associados na tolerância e limiar de dor

O uso de xingamentos mostrou-se benéfico ao aumentar a tolerância à dor. Teorias explicam esse efeito por ativação autonômica pelo estresse e emoção provocada, mas também por ativação de diferentes regiões cerebrais que reduzem a

dor após desvio da atenção, ou seja, após uma distração que pode acontecer ao conhecer algo novo ou engraçado.

Dessa forma, este estudo inglês com 92 participantes avaliou o uso de um xingamento convencional “fuck”, dois novos xingamentos “fouch” e “twizipipe” e uma palavra neutra sobre limiar e tolerância à dor, testando relação com aspectos psicológicos como emoção, humor e distração, frequência cardíaca (testando a suposta ativação autonômica) e escore de percepção de dor, durante teste de mergulho da mão em água gelada, mantida em temperatura de 3 a 5 ºC.

A análise demonstrou que o limiar e a tolerância à dor ($p = < 0,001$) era aumentado para a palavra “fuck” em relação àà palavra neutra. Porém, o mesmo não ocorreu para “fouch” e “twizipipe”; estes podem não gerar a mesma emoção que um xingamento convencional, uma vez que não remetem ao caráter punitivo de xingar na infância. As outras variáveis, percepção da dor e frequência cardíaca, não sofreram alterações pela pronúncia das palavras. Os aspectos emocionais também não foram considerados como mediadores para os efeitos analgésicos do uso de xingamentos.

Assim, apesar da maneira como xingar promove um certo alívio na dor não ter sido esclarecido, o estudo reafirma achados anteriores sobre os efeitos do uso de xingamentos aumentando tolerância à dor e apresenta uma nova descoberta ao também apresentar o aumento para limiar de dor. Contudo, os novos palavrões não exerceram a mesma resposta no limiar ou tolerância à dor, apesar de terem alterado a resposta emocional dos indivíduos ao dizê-las.

Amanda Paula Mendonça da Costa

Referência: Stephens R, Robertson O. Swearing as a Response to Pain: Assessing Hypoalgesic Effects of Novel "Swear" Words. Front Psychol. 2020; 11:723.

Alerta submetido em 12/06/2020 e aceito em 16/06/2020.

6. Polimorfismo no gene ABCB1 e o tratamento da dor neuropática

Variações genéticas influenciam a eficácia da terapia?

A dor neuropática afeta cerca de 7 a 10 % das pessoas ao redor do mundo e a resposta terapêutica frente aos fármacos utilizados é diferenciada em cada organismo, já que a informação genética de um indivíduo pode influenciar diretamente na eficácia do tratamento medicamentoso. Por isso um grupo de pesquisa no Canadá publicou em 2020 um estudo que buscou relacionar a eficácia da terapia combinada de nortriptilina, um antidepressivo tricíclico, e morfina, um opioide, com o genótipo de 25 pessoas com dor neuropática.

Apenas o Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNP) rs1045642 do gene ABCB1 foi associado com a combinação desses medicamentos. Essa variação genética se caracteriza pela troca de Citosina por Timina em uma posição específica do DNA. Esse gene codifica a glicoproteína P, que é um transportador de membrana que depende da ligação de ATP para realizar o efluxo de diversos fármacos, inclusive a nortriptilina e a morfina.

Foi mostrado no artigo que a presença do alelo C no SNP rs1045642 promoveu uma expressiva redução da dor e dos locais doloridos no corpo dos pacientes que foram submetidos ao tratamento combinado. A presença do alelo C não reproduziu o mesmo desfecho quando os fármacos citados acima foram administrados separadamente.

Este é o primeiro trabalho que testa marcadores genéticos em um cenário de combinação de fármacos e manejo na dor crônica. Os resultados obtidos são promissores e preveem uma nova ferramenta para oferecer uma farmacoterapia mais individualizada e que promova maior controle dos sintomas dessa condição clínica.

Maria Cecília Euclides de Oliveira

Referência: Benavides R, Vsevolozhskaya O, Cattaneo S, Zaykin D, Brenton A, Parisien M, Verma V, Khoury S, Gilron I, Diatchenko L. A functional polymorphism in the ATP-Binding Cassette B1 transporter predicts pharmacologic response to combination of nortriptyline and morphine in neuropathic pain patients. Pain. 2020; 161(3):619-629.

Alerta submetido em 15/05/2020 e aceito em 01/06/2020.

7. Dor na Endometriose por ativação do receptor P2RX-3 envolve fatores de transcrição ATF3 e AP-1

Inibição de P2XR3 poderia atenuar a dor na endometriose?

A endometriose é caracterizada pela presença do endométrio, tecido que reveste a cavidade uterina, em regiões fora dessa cavidade, como ovários, tuba uterina e intestinos, o que pode causar inflamação, resultando em dor pélvica, um sintoma comum. Sabe-se que há infiltração de fibras nervosas nociceptivas no local, que conduzem informações do dano tecidual nas lesões endometrióticas. O corpo celular destas fibras está no gânglio da raiz dorsal da medula espinal (GRD) onde faz conexões com outros neurônios para levar a informação ao cérebro, onde será interpretada como dor.

Shaojie Ding e colaboradores vêm realizando estudos em humanos e animais para investigar a endometriose. Em anos anteriores, constatou que mulheres com endometriose apresentavam grande expressão de P2RX3 nas lesões endometrióticas, o que se correlacionou com a intensidade da dor. O P2RX3 é um receptor de adenosina trifosfato (ATP) que age como um canal iônico de cátions, ou seja, permite a passagem de íons positivos para o interior do neurônio

contribuindo para sua despolarização e condução da informação nociceptiva. Diante das observações nas mulheres, o grupo resolveu aprofundar suas investigações em modelos animais.

Em modelo para endometriose em ratas foi observada superexpressão de P2RX3 no GRD e nas lesões endometrióticas, o que foi correlacionado positivamente à intensidade da dor. Portanto, o P2RX3 poderia estar envolvido na hiperalgesia na endometriose, isto é, no aumento da sensibilidade à dor.

Mas como a endometriose aumenta dos níveis de P2RX3 nas células? Acredita-se que seja através de vias de sinalização que levam à ativação do fator de transcrição 3 (ATF-3) e da proteína ativadora 1 (AP-1); essas duas proteínas são fatores de transcrição, ou seja, auxiliam no controle da expressão gênica na célula. Ademais, em cultura celular (in vitro) com células F11, que são parecidas com as células do GRD, a molécula de ADP (adenosina di-fosfato- o ATP) é capaz de ativar essas vias de sinalização.

Seria possível reduzir os níveis de expressão de P2RX3 e, assim, atenuar a hiperalgesia? Pelo menos em ratos parece que sim, pois o uso de inibidores P2RX3 reduziu a hiperalgesia. Para reduzir a expressão de P2RX3 é possível utilizar um inibidor da c-JUN quinase (o SP600125), uma proteína que faz parte do complexo AP-1; o inibidor demonstrou ser eficiente tanto in vitro (em células F11) quanto in vivo (em ratos), reduzindo a hiperalgesia e a expressão de ATF3 e P2RX3. O SP600125 se mostrou muito eficaz quando foi administrado em ratos em nanopartículas de lipossomas e ácido esteárico oligossacarídeo quitosano (CSOSA/LPs). A vantagem de usar essas nanopartículas é que elas proporcionaram uma maior concentração da droga

nas lesões endometrióticas e, portanto, teriam menos efeitos colaterais.

Desse modo o P2RX3 parece ser um potencial alvo terapêutico para redução da dor relacionada a lesões endometrióticas.

Laura Colete Cunha

Referência: Ding S, Yu Q, Wang J, et al. Activation of ATF3/AP-1 signaling pathway is required for P2X3-induced endometriosis pain [published online ahead of print, 2020 Apr 18].

Alerta submetido em 28/05/2020 e aceito em 01/06/2020.

8. A proteína PI16, produzida por fibroblastos, está envolvida na fisiopatologia da dor neuropática

A descoberta de um novo regulador da dor neuropática derivado do fibroblasto

Os mecanismos fisiopatológicos da dor neuropática são complexos e ainda não totalmente compreendidos. Em modelos experimentais de dor crônica há aumento da expressão de diversas proteínas, incluindo algumas que não tem papel conhecido na dor, como é o caso do inibidor de peptidase 16 (PI16), uma proteína produzida principalmente por fibroblastos. Pesquisadores da Universidade do Texas, EUA, realizaram uma série de estudos objetivando aprofundar o conhecimento acerca do papel da PI16 na dor neuropática.

Os pesquisadores demonstram que animais com neuropatia apresentam aumento da proteína PI16 em fibroblastos do gânglio da raiz dorsal (GRD) e nervo isquiático. Uma importante constatação foi que a PI16 não se expressa em

neurônios ou células da glia nesses tecidos. Interessantemente, o estudo mostrou que camundongos que não expressam a PI16 (camundongos knock-out, PI16-/-) não exibem as reações comportamentais de dor neuropática. Esses resultados levantaram a seguinte questão: será que os fibroblastos, secretando PI16, participam da fisiopatologia da dor neuropática? Para responder a essa pergunta, inicialmente realizaram testes in vitro e depois em modelo de neuropatia. Demonstraram que fibroblastos em cultura secretam PI16 quando estimulados, assim como identificaram a presença de PI16 em organelas sintetizadoras e em vesículas secretoras dos fibroblastos. Estudos adicionais indicaram os possíveis mecanismos envolvidos. Ao comparar o perfil de expressão gênica no GRD e nervo isquiático de animais controle e PI16-/-, uma série de genes que ativam a migração de células imunes e resposta inflamatória foram modulados. Além disso, a análise por imagem confirmou a ocorrência de um número menor de células do sistema imunológico no GRD e nervo de animais PI16-/-. Considerando que as interações neuroimunes são envolvidas na fisiopatologia da dor neuropática, esse pode ser um importante mecanismo da PI16.

Portanto, os resultados deste estudo descrevem o envolvimento da PI16 e dos fibroblastos, uma célula até então não relacionada às dores crônicas, no processo de estabelecimento da dor neuropática. A partir destes achados, uma nova via fisiopatológica das neuropatias pode ter sido descoberta, além da identificação de um potencial alvo farmacológico para o manejo de dores neuropáticas crônicas.

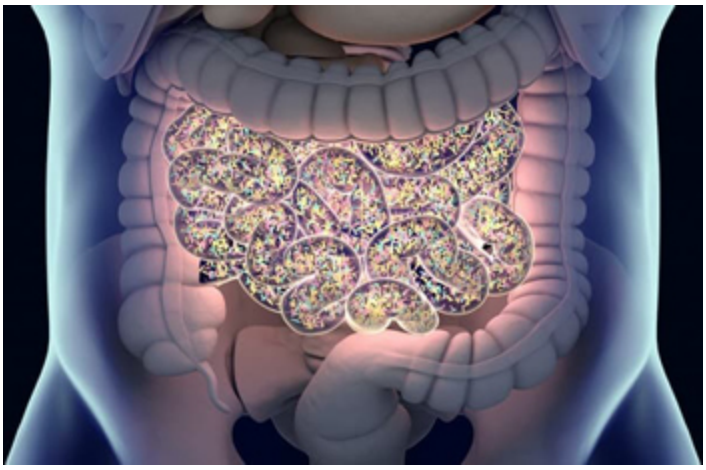
Renan Fernandes do Espírito Santo

Referência: Singhmar P, Trinh RTP, Ma J, et al. The fibroblast-derived protein PI16 controls neuropathic pain. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020; 117(10):5463-5471.

Alerta submetido em 29/05/2020 e aceito em 01/06/2020.

9. A relação entre a magnitude da dor articular e a composição da microbiota gastrointestinal em pacientes com osteoartrite de joelho

A influência da microbiota intestinal na dor articular



A osteoartrite (OA) é uma doença articular degenerativa cujo principal sintoma clínico é a dor. Embora OA seja atribuída principalmente a fatores mecânicos e predisposição genética, os processos inflamatórios contribuem fundamentalmente para o seu desenvolvimento e manutenção.

Níveis elevados de endotoxina bacteriana no sangue ou no líquido sinovial de pacientes com OA estão associados a quadros clínicos mais graves da doença. Bactérias gastrointestinais produzem uma ampla gama de moléculas bioativas, das quais algumas são secretadas dentro de vesículas que podem transportar seu conteúdo para sítios teciduais distantes de seus locais de origem. Cientistas holandeses realizaram um estudo populacional para investigar a relação entre a microbiota intestinal e os níveis de dor no joelho em pacientes com OA.

Esse estudo de coorte populacional incluiu mensuração dos níveis de dor de 1427 participantes. O estudo relatou uma correlação positiva entre a abundância intestinal de Streptococcus spp e os níveis de dor no joelho em pacientes com OA. Essa correlação permaneceu relevante mesmo quando levado em consideração outros fatores interferentes tais como tabagismo, ingestão de álcool, uso de medicamentos orais ou o índice de massa corporal (IMC). Esse estudo sugere uma possível influência da microbiota intestinal na magnitude da dor em pacientes com OA e, potencialmente, também na dor associada a outras condições inflamatórias.

Diego Francisco de Agnelo Silva

Referência: Boer CG, Radjabzadeh D, Medina-Gomez C, et al. Intestinal microbiome composition and its relation to joint pain and inflammation. Nat Commun. 2019;10(1):4881.

Alerta submetido em 29/05/2020 e aceito em 01/06/2020.

10. Celecoxibe reduz a vasodilatação e ativação de macrófagos na dura-máter e na pia-máter na enxaqueca experimental

Novo mecanismo proposto para a ação terapêutica do celecoxibe na enxaqueca

A enxaqueca é um distúrbio primário de dor de cabeça que aflige parcela significativa da população. Os anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE) possuem aplicação clínica para o tratamento dessa doença, embora os mecanismos específicos para a redução dos sintomas ainda sejam pouco esclarecidos. Um estudo realizado por

pesquisadores de Massachusetts buscou investigar os mecanismos do celecoxibe, um AINE inibidor seletivo da enzima ciclo-oxigenase-2 (COX-2), envolvidos no seu efeito terapêutico durante a enxaqueca.

Os pesquisadores utilizaram um modelo experimental de enxaqueca em roedores e avaliaram os efeitos do tratamento com celecoxibe sobre diferentes eventos vasculares e inflamatórios associados à enxaqueca. Utilizando técnicas avançadas de microscopia, o estudo demonstrou que o celecoxibe reduz a vasodilatação das artérias da dura-máter e reduz a ativação de macrófagos na dura- e pia-máter. Como a ativação de macrófagos ocorre precocemente na pia-máter, o estudo sugere que o fármaco previne a ativação dessas células na dura-máter, enquanto inibe macrófagos já ativados na região pial. Dessa forma, os achados indicam que os efeitos terapêuticos do celecoxibe na dor de cabeça associada à enxaqueca envolvem, além da redução da vasodilatação arterial na dura-máter, a redução da ativação macrofágica na dura-máter e na pia-máter.

Eduardo Lima Wândega

Referência: Schain AJ, Melo-Carrillo A, Ashina S, Strassman AM, Burstein R. Celecoxib reduces cortical spreading depression-induced macrophage activation and dilatation of dural but not pial arteries in rodents: implications for

mechanism of action in terminating migraine attacks. Pain. 2020; 161(5):1019-1026.

Alerta submetido em 29/05/2020 e aceito em 01/06/2020.

O Projeto DOL

Conheça a equipe que compõe o Projeto DOL

O projeto DOL – Dor On Line tem a finalidade de divulgar informações sobre o tema DOR, de maneira a incentivar o interesse e facilitar o entendimento de notícias e artigos mais atuais sobre o assunto. Em sua nova fase visa como público-alvo três segmentos: 1) estudantes e pesquisadores; 2) clínicos e especialistas e 3) público em geral, procurando utilizar uma linguagem acessível aos diferentes tipos de leitores.

O conteúdo do Portal DOL é preparado pelos membros da Equipe DOL, composta principalmente por pesquisadores e estudantes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo interessados em DOR, e é atualizado mensalmente. O projeto é veiculado de duas maneiras:

- Boletim mensal (nosso alerta), enviado gratuitamente por e-mail para interessados e membros de Sociedades Científicas e afins;

- Portal DOL, website no qual o visitante encontra integralmente todos os tópicos discutidos no mês ou em edições anteriores. Além disso, o leitor pode visitar as diversas seções, onde encontrará artigos e informações direcionadas tanto ao público leigo quanto especializado, links para Sociedades Científicas e afins, informações sobre Congressos e reuniões sobre dor, ou, ainda, participar do nosso fórum, dando opiniões ou participando das discussões levantadas pelo público, ou, ainda, questionando nossas posições científicas comentadas em nossos Editoriais ou alertas.

Expediente

Editor-chefe *(in memorian)*

- **Sérgio Henrique Ferreira**

- Falecido em 2016 e formado em medicina, foi docente do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP e idealizador deste Projeto DOL

Colaborador Sênior

- **Wiliam Alves do Prado**

- Médico, Professor Titular aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor

- E-mail: wadprado@fmrp.usp.br

Editor Sênior

- **Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento**

- Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

- Principal área de interesse: métodos espectroscópicos, química-quântica, desenvolvimento racional de fármacos, dor

- E-mail: pbarboni@usp.br

Editores de Conteúdo

- **Cristiane Flora Villarreal**

- Professora Associada de Farmacologia da Faculdade de Farmácia - Universidade Federal da Bahia

- Principal área de interesse: dor e analgesia, terapia celular

- E-mail: cfv@ufba.br

- **Ieda Regina dos Santos**

- Bióloga do Departamento de Farmacologia e Membro da Comissão de Ética no Uso de Animais da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: irschivo@hotmail.com

- **Mani Indiana Funez**

- Professora Associada na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília

- Principal área de interesse: dor e analgesia

- E-mail: mani@unb.br

- **Sabrina Francesca de Souza Lisboa**

- Biomédica, mestre e doutora em farmacologia

- Principal área de interesse: neuroimunologia e psicofarmacologia

- E-mail: sabrina.lisboa@gmail.com

Desenvolvimento e Programação (Web Designer)

- **José Waldik Ramon**

- Cientista da Computação, Mestre Lato Sensu em Sistemas de Informação, Técnico para Assuntos Financeiros do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: programação, desenvolvimento de softwares e análise de sistemas

- E-mail: waldik@fmrp.usp.br

Conselho Editorial

- **Alexandre Gomes de Macedo Maganin**

- Biólogo

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: alexandremaganin@hotmail.com

- Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB)

- Amanda Paula Mendonça da Costa

- Anne Caroline Nunes Carmo

- Aryanne Faustino Albernaz

- Daniel Souza Lemos
- Giovanna França Alves
- Giulia Moreira Dias
- Ivanete de Freitas Lisboa
- Júlia Eduarda Batista de Almeida
- Kamila Gonçalves Tortorelli
- Ketley Paiva Cabral
- Laura Borges Lopes Garcia Leal
- Luíza Beatriz Carvalho Cunha
- Maria Cecília Euclides de Oliveira
- Mariana Lôbo Moreira
- Mateus Souza Neiva
- Paula Muniz Machado
- Rafael do Couto Campos de Jesus

- Equipe da Universidade Federal da Bahia
- Afrânio Ferreira Evangelista
- Diego Francisco de Agnelo Silva
- Eduardo Lima Wândega
- Gessica Sabrina Assis

- Letícia Santos Almeida
- Luíza França Opretzka
- Pedro Santana Lauria
- Renan Fernandes do Espírito Santo
- Vívian Oliveira Souza

- Equipe do Departamento de Ciências Biomoleculares, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP
- Arthur Alves Coelho
- Bruna Felippe Ferreira
- Camilla Rizzo Nappi
- Larissa Fernanda Matias Werworn
- Larissa Menegassi
- Laura Colete Cunha
- Yurie Sato

- Erika Ivanna Araya Pallarés

- Farmacêutica, especialista em farmácia clínica, mestranda em farmacologia (UFPR)

- Principal área de interesse: farmacologia da dor

- E-mail: erikaiaraya@gmail.com

- Miriam das Dores Mendes Fonseca

- Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor neuropática

- E-mail: miriamfarmacia@yahoo.com.br

Observações

As informações contidas neste website e em nosso boletim mensal não substituem o aconselhamento médico. Sempre procure seu médico antes de iniciar qualquer tratamento ou quando tiver qualquer dúvida acerca de uma condição clínica. Nenhuma das informações disponibilizadas por este serviço tem a finalidade da realização de diagnósticos ou orientação de tratamentos.